

Medizinische Inauguraldissertation
Aus der I. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**EXKRETORISCHE PANKREASFUNKTION NACH
PANKREASRESEKTION UND IHRE
THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSBARKEIT**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
John Popoola Oyelowo
aus Nigeria

Mainz 1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554427_0051

Medizinische Inauguraldissertation

Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz.

EXKRETORISCHE PANKREASFUNKTION NACH PANKREASRESEKTION UND
IHRE THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSBARKEIT.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes-
Gutenberg Universität Mainz, den Medizinischen-
Fachbereichen.

vorgelegt von

John Poboola Oyelowo

aus Nigeria.

Mainz.....1973.....

Fachbereichsdekan: Professor Dr.med.J. Fischer

Referent: Professor Dr.med. K.Ewe

Korreferent: Professor Dr.med.H.P.Wolff



Exkretorische Pankreasfunktion nach Pankreasresektion und
ihre therapeutische Beeinflussbarkeit.

1. *Einleitung*
 - 1.1. *Bedeutung der Verdauung für die Resorption*
 - 1.2. *Herkunft der Verdauungsfermente*
 - 1.3. *Verschiedene Möglichkeiten der Pankreas-
unterfunktion*
2. *Methode*
 - 2.1. *Anamnese der Patienten*
 - 2.1.1. *Pankreasresezierte*
 - 2.1.2. *Patienten mit Malabsorption*
 - 2.2. *Versuchsanordnung*
 - 2.2.1. *Kontrolle*
 - 2.2.2. *Enzymsubstitution*
 - 2.2.3. *Substitution von mittelkettigen Triglyceriden*
 - 2.3. *Stuhlfettbestimmung nach VAN DE KAMER*
 - 2.3.1. *Extraktion der Fettsäuren mit Petroläther*
 - 2.3.2. *Extraktion der Fettsäuren mit Toluol*
 - 2.3.3. *Extraktion der Fettsäuren bei oraler Verab-
reichung von MKT*
 - 2.4. *Löslichkeit und Wirkungsort der Fermentpräpa-
rate*
 - 2.4.1. *In vivo-Markierung der Fermentkapseln mit
Drahtstiften und röntgenologische Verfolgung
des Zerfallens*
 - 2.4.2. *In vitro-Zerfallszeiten im Magensaft und Duo-
denalsekret*
 - 2.5. *Statistik*
3. *Ergebnisse*
 - 3.1. *Stuhlgewicht und Fettgehalt nach Pankreasresek-
tion ohne Therapie*
 - 3.2. *Stuhlgewicht und Fettgehalt unter Therapie*
 - 3.2.1. *Pankreon-700*
 - 3.2.2. *Pankreon-Granulat*
 - 3.2.3. *Mittelkettige Triglyceride (MKT)*
 - 3.3. *Vergleich von Stuhlgewicht und Fettgehalt bei
Pankreasresezierten mit Fällen mit Malabsorp-
tionssyndrom (Sprue, Dünndarmresektion)*

- 3.4. *Auflösung der Fermentkapsel in vivo*
- 3.5. *Auflösung der Fermentkapsel in vitro*
- 4. *Diskussion*
- 4.1. *Ausmaß der Maldigestion nach Pankreasresektion*
- 4.2. *Vergleich Malabsorption - Maldigestion*
- 4.3. *Ursache der höheren Fettausscheidung bei Maldigestion*
- 4.4. *Therapeutische Probleme*
- 4.5. *Optimale Therapie*
- 5. *Zusammenfassung*
- 6. *Literaturverzeichnis*

1. Einleitung.

Fortschritte in der chirurgischen Technik und der postoperativen Nachbetreuung haben operative Eingriffe am Pankreas möglich gemacht, die bis zur Duodenopankreatektomie gehen. Da bei Kopf- und Totalresektion außer dem Verlust von Pankreasgewebe durch die Teilresektion des Magens nach Billroth II und die Einpflanzung des Ductus choledochus in eine Y-Anastomose die normalen Verhältnisse im oberen Magen-Darmtrakt verändert werden, müssen Störungen der digestiven und resorptiven Funktion erwartet werden. Das Ausmaß und die Möglichkeiten ihrer Behandlung stellen das Thema dieser Arbeit dar.

Zunächst sollen kurz die normalen physiologischen Verhältnisse der Verdauung und Resorption im oberen Magen-Darmtrakt zusammengefaßt werden.

1.1. Bedeutung der Verdauung für die Resorption.

Die Verdauung der Nahrung ist die Voraussetzung für eine ausreichende Resorption im Darm. Die meisten Nahrungsbestandteile werden als großmolekulare Substanzen aufgenommen und müssen vor ihrer Resorption durch Enzyme gespalten werden (KORELITZ und JANOWITZ; GANONG; FEKL). Zwar beginnt diese fermentative Spaltung bereits in der Mundhöhle durch Speichelenzyme wie Ptyalin, eine Alpha-Amylase. Im Magen wird die peptische Verdauung durch das Pepsin fortgeführt (RICK et al.; GANONG; SHINGLETON und DOBBINS), die quantitativ und qualitativ bedeutungsvolle Enzymproduktion erfolgt jedoch durch das Pankreas, dem damit die wesentliche Verdauungsleistung zukommt (DAVENPORT; WILSON).

Die Kohlenhydrate, aufgenommen als großmolekulare Polysaccharide (z.B. Stärke, Glykogen), werden durch die Amylase zu Oligosacchariden bis zu den Disacchariden, durch die Disaccharidasen in der Darmschleimhaut in Monosaccharide gespalten und sind in dieser Form resorbierbar (GANONG; RICK et al.; SHINGLETON und DOBBINS). Die Eiweiße werden durch Trypsin und Chymotrypsin in ihre Bestandteile gespal-

ten. Auch sind hier in der Darmschleimhaut Peptidasen vorhanden, die Oligo- und Peptide weiter spalten können. Nur in den ersten 10 Tagen nach der Geburt sind ganze Eiweißmoleküle resorbierbar (DAVENPORT).

Die Digestion und Resorption der Fette ist komplizierter (SHINGLETON und DOBBINS), da die Voraussetzung für die Verdauung und Resorption der Fette ihre Wasserlöslichkeit ist (KORELITZ und JANOWITZ). Diese wird erreicht durch die Micellenbildung mit den Gallensäuren (RICK et al.; SICKINGER; SHINGLETON und DOBBINS). Die Spaltung der Fette erfolgt durch die Lipase im alkalischen Milieu. Die langkettigen Fettsäuren (mehr als 10 C-Atome) werden vorwiegend über das Lymphsystem und die kurzkettigen Fettsäuren über die Pfortader transportiert (KORELITZ et al.; RICK et al.; SICKINGER; SHINGLETON und DOBBINS).

1.2. Herkunft der Verdauungsfermente.

Wie vorher angedeutet beginnt die Nahrungsverdauung im Mund durch die Speichelamylase Ptyalin, die ihre Hauptwirkung im Magen entfaltet (RICK et al.; SHINGLETON und DOBBINS). Im Magen treten dann weitere enzymatische Abbaureaktionen ein: Der Magensaft ist ein gemischtes Sekret aus Salzsäure, Magenschleim und dem peptischen Ferment. Durch die Salzsäure erfolgt die Eiweißdenaturierung (RICK et al.). Der Übertritt von Säure in das Duodenum ist der adäquate Reiz für die Sekretin- und Pankreozyminfreisetzung aus der Duodenalschleimhaut (AMMANN; RICK et al.). Dadurch wird die Pankreas- und Gallentätigkeit angeregt. Das Pepsin ist verantwortlich für die Proteolyse. Durch Säureeinwirkung wird das inaktive Pepsinogen in aktives Pepsin überführt (RICK et al.; SHINGLETON und DOBBINS). Das pH-Optimum für Pepsin liegt im Schwankungsbereich bei 1,5 - 2,0 (DAVENPORT) bzw. 1,6 - 2,4 (GANONG) oder 1,8 - 2,0 (RICK et al.). Unter diesen Bedingungen werden die Eiweißmoleküle in Peptone und Albuminose abgebaut. Diese Eiweißabbauprodukte regen ebenfalls in der Duodenalschleimhaut die Freisetzung von pankreaswirksamen Enzymen an. Das wesentliche eiweißverdauende Enzym des Pankreas ist das Trypsin, das aus Tryp-

sinogen durch Enterokinase der Dünndarmschleimhaut in Gegenwart von Calcium aktiviert wird. Auch das andere eiweißspaltende Enzym, Chymotrypsin, wird durch Trypsin in seine wirksame Form überführt (AMMANN; GANONG; RICK et al.). Die dritte Gruppe von eiweißspaltenden Fermenten, Carboxypeptidasen, liegt im Pankreassekret in Form der Zymogene vor, die durch Trypsin aktiviert werden müssen (RICK et al.).

Das Ferment der Kohlenhydrateverdauung ist die Alpha-Amylase, die den Zucker bis zu den Disacchariden spaltet. Die Fette werden durch die Lipase in Mono- und Diglyceride, vereinzelt auch in freie Fettsäuren und Glycerin gespalten. Die Resorption der Fettabbauprodukte erfolgt aus den Micellen (s. oben).

Die Gesamtheit der Pankreasfunktion ist nerval durch den N. vagus, humoral durch die Hormone Sekretin und Pankreozymin gesteuert (AMMANN; DAVENPORT; RICK et al.; SHINGLETON und DOBBINS). Sekretin fördert die Volumenproduktion und Bikarbonatbildung, während Pankreozymin die Enzymfreisetzung fördert (AMMANN; DAVENPORT).

Das Pankreas stellt den Mittelpunkt der Verdauung dar, weil praktisch alle großmolekularen Nahrungsbestandteile quantitativ vorwiegend von den Pankreasenzymen in ihre kleinen resorbierbaren Einheiten zerlegt werden (KORELITZ und JANOWITZ; WILSON; DAVENPORT; RICK et al.).

Eine operative Pankreas-Teil- oder -Totaloperation stört dieses physiologische Gleichgewicht an verschiedenen Stellen: Neben der Entfernung von sekretionsfähigem Pankreasgewebe müssen aus operationstechnischen Gründen oft noch eine Magenresektion, Dünndarm-Teilresektion und eine Umleitungsoperation nach Billroth II vorgenommen werden. Damit fällt mit eingeschränkter Magensäurebildung und fehlender Exposition des Duodenums mit den Ingesta die Stimulation für die pankreasstimulierenden Hormone fort. Ferner ist die Durchmischung der Ingesta mit Galle und damit die Micellenbildung gestört, da Nahrungspassage und Gallenfluß nicht mehr koordiniert sind. Somit sollte die Auswirkung auf die Digestion nach diesen Eingriffen besonders

deutlich sein. Sichtbarer und klinischer Ausdruck der Maldigestion ist die Steatorrhoe. Die Fettverdauung ist der empfindlichste Parameter bei der Nahrungsmittelverdauung, so daß sich das quantitative Erfassen des Stuhlfettes als zuverlässigster Parameter für die Feststellung von Resorptions- und Digestionsstörungen erwiesen hat (SHINGLETON und DOBBINS; DAVENPORT). Die Stuhlfettausscheidung bei gesunden Personen beträgt bis 5 g pro Tag (SICKINGER). Werte über 7 g pro Tag sind sicher pathologisch (SICKINGER; KALSER et al.). Damit ist die Messung des Stuhlfettes die zuverlässigste Methode zur Erfassung einer Pankreasfunktionsstörung.

1.3. Verschiedene Möglichkeiten der Pankreasunterfunktion.

Es gibt verschiedene pathophysiologische und pathoanatomische Möglichkeiten, die die Pankreasunterfunktion erklären. Bei der akuten, tryptischen Pankreatitis unterliegt das Pankreasgewebe der Selbstverdauung (GÜLZOW; RICK et al.). In der Regel erfolgt dabei eine restitutio ad integrum. Bei der chronischen Pankreatitis, bei der die Erkrankungen der Gallenwege oder Alkoholabusus oft eine pathogenetische Rolle spielen, wird das untergegangene Parenchym durch fibröses Gewebe ersetzt (RICK et al.; GÜLZOW; SHINGLETON und DOBBINS), wobei es im Laufe der Zeit zu einem Funktionsausfall des Pankreas kommt. Ferner tragen Pankreas-carcinome und Pankreaszysten gleichfalls zum Parenchymuntergang und damit zu einer Beeinträchtigung der Pankreasfunktion bei. Das Ausmaß des Funktionsverlustes ist am sichersten erfaßbar, wenn definierte Abschnitte des Pankreas resektiert werden.

Es stellt sich damit die Frage, welchen Einfluß die partielle oder die totale Pankreasresektion auf die digestive Leistung insbesondere auf die Fettverdauung hat und wie die Verdauungsinsuffizienz therapeutisch beeinflußt werden kann.

2. Methode.

2.1. Anamnese der Patienten.

2.1.1. Pankreasresezierte (s. Tab. 1).

Pat. 1: Jöst, Hans, geb. 14.7.16:

1942 hat der Patient eine Amöbenruhr in Nordafrika durchgemacht. 1967 klagte er über Druckgefühl und Schmerzen im rechten Oberbauch, 1968 wurde ein Verschlussikterus festgestellt. Das histologische Ergebnis einer Probeexzision aus Duodenalpapille, Gallenblase und Pankreaskopf ergab 1968 eine chronische Cholecystitis, Aktasie der Gallenblase und ein solides, scirrhöses Pankreaskopfkarcinom. Im Juli 1968 wurde eine Duodenopankreatektomie durchgeführt. 2 Jahre später bestand ein Verdacht auf Peritonealcarcinome und Metastasierung. Am 30.10.70 wurde eine Probepanarotomie durchgeführt. Es fanden sich Metastasen eines anaplastischen Carcinoms an der parietalen Bauchwand und am Dünndarmmesenterium.

Pat. 2: Feller, Heinz, geb. 21.12.14:

Der Patient klagte im Sommer 1969 erstmalig ab und zu über Magenschmerzen, dazwischen lagen wochenlange beschwerdefreie Intervalle. Im Dezember des gleichen Jahres bestanden kolikartige Schmerzen im ganzen Bauch, Schüttelfrost und Erbrechen. Eine Laparotomie wurde wegen eines Verschlussikterus durchgeführt und anschließend eine Cholecystektomie vorgenommen. Dabei wurde ferner ein Pankreascarcinom festgestellt, das im März 1970 eine Duodenopankreatektomie mit 2/3 Magenresektion erforderlich machte. Die postoperative Behandlung bestand in Verabreichung von Enzympräparat (Nutrizym), Vitamin B 12 1000 gamma wöchentlich und 32 E Alt-Insulin.

Pat. 3: Arnt, Albert, geb. 17.4.30:

1969 klagte der Patient über Schmerzen im linken Oberbauch und Erbrechen. Fettunverträglichkeit bestand seit 2 Jahren. Das histologische Ergebnis einer Probeexzision des Pankreasgewebes ergab Zustand nach tryptischer Pankreatitis mit ausgedehnter Fibrosierung und Pankreaszyste; Sinushyperplasie der Milz. Im November des gleichen Jahres wurde erneut eine Laparotomie durchgeführt und ein Pankreasschwanztumor ohne Zeichen einer Malignität (histologisch gesichert) festgestellt, der reseziert wurde. Dabei wurde das halbe Pankreas reseziert und ferner eine Splenektomie vorgenommen. Postoperativ bestand eine geringgradige Steatorrhoe und Trasyol-Allergie. Der Patient wurde mit Nutrizym behandelt.

Pat. 4: Dormann, Peter, geb. 26.2.29:

Im September 1969 Gastroenterostomie bei Pankreastumor, danach Oberbauchschmerzsymptomatik mit Erbrechen und Blähungen. Die Pankreasangiographie im Januar 1970 ergab einen gut pflaumengroßen, abgegrenzten, teilweise verkalkten Prozeß im Pankreaskopf. Im Februar 1970 wurde eine Duodenopankreatektomie durchgeführt. Postoperativ bestand massive Blutung aus einem falschen Aneurysma der A. gastroduodenalis durch erbsgroßes, gestieltes Aneurysma am rechten Ast der A. hepatica.

Pat. 5: Jung, Josef, geb. 18.2.28:

Bei der klinischen Untersuchung des Patienten ergaben sich Oberbauchschmerzen, tastbare Resistenz im rechten Oberbauch. Bei der Abdomen-Übersichtsaufnahme wurden im Bereich des rechten Unterbauches einige Dickdarmspiegel sichtbar. Im Januar 1970 wurde eine Billroth II-Operation wegen eines transpylorischen Schleimhautprolapses durchgeführt und im März des gleichen Jahres eine Duodenopankreatektomie wegen chronisch-rezidivierender Pankreatitis vorgenommen. Postoperativ bestand keine Diarrhoe, Fermentpräparate (Nutrizym) wurden weiterhin verabreicht.

Pat. 6: Gdawitz, Günther, geb. ?

Krankenblatt verloren gegangen.

Pat. 7: Schwadt, Karl, geb. 26.7.06:

Seit 1967 klagte der Patient über Bauchschmerzen, besonders im linken Oberbauch mit Erbrechen, Fieber, Anorexie, Bauchdeckenspannung. 1968 wurde eine Probelaaparotomie durchgeführt, bei der eine Pseudocyste des Pankreas gefunden wurde. Die Biopsie ergab einen Zustand nach Pankreatitis mit Pankreasfibrose. Als Nebenbefund wurde eine Leberverfettung festgestellt. Im Juli des gleichen Jahres wurde eine Cholecystektomie bzw. Pankreasschwanzresektion mit Splenektomie durchgeführt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Vitamine, Antibiotika, Trasylol und Infusionstherapie wurden verabreicht. Eine Diarrhoe bestand nicht.

Pat. 8: Sawadda, Kurt, geb. 1.10.15:

Eine Appendektomie wurde 1952 durchgeführt, 1963 bestand eine Nebenhodenentzündung. 1965 klagte der Patient über Kolikschmerz im Oberbauch, und innerhalb von 2 Jahren hatte er 10 kg an Gewicht verloren. 1967 wurde eine Duodenopankreatektomie mit Cholecystektomie wegen einer chronisch persistierenden Pankreatitis vorgenommen. Postoperativ trat ein Diabetes mellitus auf. Die Behandlung erfolgte mit den üblichen Enzympräparaten (Nutrizym, 3 x 3/Tag), mit Trasylol und Vitaminen. Eine Diarrhoe trat postoperativ auf.

Pat. 9: Kienast, Heinz, geb. 7.9.21:

Seit 1963 litt der Patient an kolikartigen Schmerzen im linken Oberbauch, die in den Rücken bis unterhalb des linken Schulterblattes ausstrahlten. Der Patient wurde 1964 wegen einer Cholecystitis bei Lambliasis behandelt. Wegen einer chronischen Pankreatitis mit Verdacht auf Cystenbildung wurde 1967 der Pankreaskopf mit fest verbackener Pankreascyste reseziert. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Der Blutzucker lag im Normbereich. Diätetisch wurden fettarme Kost und Pankreon-Tabletten (3 x 1/Tag) gegeben.

Pat. 10: Reuter, Gustav, geb. 18.7.32:

1953 wurde der Patient appendektomiert. 1963 traten mehrfache Ikerusschübe mit kolikartigen Oberbauchschmerzen auf, und in diesem Jahr wurde eine Cholecystektomie vorgenommen. Bei der Pankreasangiographie wurde 1968 eine schwerste calcifizierende, chronische Pankreatitis des gesamten Pankreas festgestellt. Anschließend wurde das Pankreas mit der Milz entfernt, 2/3 des Magens und ein Teil des Dickdarms reseziert. Postoperativ wurden Fermentpräparate (Pankreon-Granulat) verabreicht. Weitere postoperative Beschwerden waren Diabetes mellitus mit Blutzuckerwerten um 412 mg%. Der Patient wurde mit 48 E Depot-Insulin eingestellt. Gleichzeitig bestand eine Erhöhung der SGOT (76 mU/ml), die SGPT lag im Bereich der Norm mit 10,5 mU/ml. Eine Erhöhung des Serum Eisens (147,5 gamma%) trat auf. Eine Leberparenchymverfettung mit negativer Eisenreaktion wurde durch Leberbiopsie festgestellt. Der Patient ist noch berufstätig (selbständiger Friseur), aber es besteht rasche Ermüdbarkeit. Der Stuhlgang, 3- bis 4mal/Tag ist breiig-wässrig und voluminös. Das Körpergewicht bleibt konstant, und der Appetit ist mäßig.

Pat. 11: Kraemer, Stephan, geb. 21.3.16:

Die klinische Symptomatik bestand in wechselnden Oberbauchschmerzen und starker Blähungsneigung seit 1968. Die Operationsdiagnose lautete: distales Choledochuscarcinom. Im April 1968 wurde eine Duodenopankreatektomie (Pankreasrest im Schwanzbereich belassen), Cholecystektomie und 2/3 Magenresektion vorgenommen. Postoperativ bestand kein Diabetes mellitus, jedoch eine Hepatomegalie (ca. 4 cm). Die Leberbiopsie ergab eine chronische, aggressive Hepatitis. Labormäßig waren die Transaminasen SGOT und SGPT mit je 60 mU/ml, Eisen im Serum gleichfalls mit 214 gamma% erhöht. Eine Enzymsubstitution mit 3 x 3 Pankreon Comp. wurde verabreicht. Der Stuhlgang war 1- bis 2mal/Tag und ungeformt. Der Patient hat nur 1 kg Körpergewicht innerhalb von 3 Jahren verloren.

Pat. 12: Drescher, Wilhelm, geb. 27.3.13:

Die klinischen Beschwerden des Patienten begannen 1966 mit

nächtlichen Schmerzattacken im Oberbauch und häufigem Erbrechen. Im Mai 1967 wurde eine Abdomenübersichtsaufnahme gemacht. Sie zeigte kleine kalkdichte Fleckschatten rechts vom 2. Lendenwirbelkörper. Serumdiastase war 230 SE und Leukozyten mit 12,700 erhöht. Im August 1968 wurde eine Pankreasbiopsie durchgeführt mit dem Ergebnis einer interstitiellen, fibrösen Pankreatitis mit deutlicher Verminderung des Pankreasparenchyms. 1971 subtotale Resektion des Pankreas unter Belassung des Kopfes. Kurz nach der Operation trat ein Diabetes mellitus auf, der befriedigend mit 2,5 Rastinon täglich eingestellt wurde. Zur Kontrolle der exkretorischen Pankreasfunktion wurde der Patient 1971 stationär aufgenommen. Er hatte 2,5 kg innerhalb von 3 Jahren an Gewicht verloren. Der Appetit war gut und keine spezielle Diät erforderlich. Er klagte allerdings über Leistungsminderung. Wieder trat Diabetes mellitus auf und wurde mit 40 E Depot-Insulin morgens eingestellt. Ferner wurde der Patient mit Enzympräparaten (Festal 6 Tabl. und 2 Drag. Nutrizym pro Mahlzeit) behandelt.

Pat. 13: Kloos, Friedrich, geb. 15.2.28:

Seit 1954 klagte der Patient über Oberbauchkoliken. 1958 wurde ein Diabetes mellitus festgestellt und entsprechend mit Rastinon und Insulin eingestellt. 1960 wurde eine Cholecystektomie vorgenommen. 10 Jahre später traten wieder Bauchkoliken auf. Durch eine Pankreasbiopsie stellte man 1971 eine schwere chronische interstitielle Pankreatitis mit starker Vernarbung fest, und anschließend wurde eine Duodenopankreatektomie (Pankreasschwanzresektion und Mitnahme der Milz und Cholecystektomie) durchgeführt. Postoperative Behandlung mit Fermentpräparaten (Pankreon forte 3 Drag.), Infusionstherapie und Diabetes-Einstellung mit Depot-Insulin (38 E morgens, 16 E abends) vorgenommen. Die Stuhlfrequenz betrug 3mal pro Tag, und zwar schaumig-breitige, große Stühle. Das Körpergewicht blieb konstant, allerdings klagte der Patient über Heißhunger, häufige Oberbauchschmerzen, Blähungen und eine starke Leistungsminderung.

2.1.2. Patienten mit Malabsorption.

Pat. 1: Wals, Inge, geb. 9.4.35:

Bei der Patientin handelt es sich um das Syndrom des kurzen Darmes (postoperativ 45 cm Dünndarm: Duodenum und terminales Ileum erhalten). Im Juni 1969 klagte die Patientin über Brechreiz nach dem Essen mit Druck und Völlegefühl im Oberbauch und Zunahme des Bauchumfanges. Eine Laparotomie wurde im gleichen Monat durchgeführt und erbrachte das Ergebnis einer Mesenterialgeschwulst (retroperitoneales Lipom). Es wurde eine subtotale Resektion des Mesenteriallipoms durchgeführt, wobei wegen Resektion des Mesenteriums 1,2 m Dünndarm mit reseziert werden mußten. Es

blieben noch das Duodenum und terminale Ileum zurück. Der postoperative Zustand der Patientin ergab starke Durchfälle mit dünnen, schaumigen, hellgelben, faulriechenden bis 7 voluminösen Stühlen pro Tag. Die Durchfälle wurden von starken Darmgeräuschen begleitet. Die Patientin verlor trotz guten Appetits 20 kg Gewicht innerhalb von 4 Monaten.

Zur operativen Vorbereitung eines antiperistaltischen Segments (2 Jahre nach der Darmresektion) wurde Astronauten-Nahrung (Vivasorb der Firma Pfrimmer, Erlangen) verabreicht, aber wegen Unverträglichkeit unterbrochen. Wegen der starken Dünndarmverkürzung konnte das antiperistaltische Segment nicht angelegt werden. Postoperativ bestand eine Hypokaliämie (3,0 mval/l) und eine Hypocalciämie (3,9 mval/l), Alpha-2-Globulin war leicht erhöht, aber das Gesamteiweiß war normal. Die Therapie bestand aus fettarmer Kost (nicht über 80 g/Tag, im wesentlichen mittelkettige Triglyceride - Ceres Margarine), eiweißreich, Calcium 2 - 4 halbe Brausetabl. pro Tag, Kalium (Rekawan-Granulat 2 Meßlöffel pro Tag), Vitamine, Anabolika (Durabolin: 1 Amp. alle 4 Wochen) und Verdauungsfermente (Pankreon-Granulat 1 - 2 Teelöffel). Gutes Ansprechen und weitgehende Besserung der Malabsorption im Laufe der Zeit.

Pat. 2: Fluhr, Emmi, geb. 20.3.09:

1945 litt die Patientin an Peritonitis. 1949 wurde eine Vorfalloperation wegen Descensus vaginae gemacht, und zur gleichen Zeit wurde eine Subacidität des Magens festgestellt. Die rechte Supraclaviculargrube wurde 1959 wegen Lymphdrüsenanschwellung bestrahlt. 1966 bestand der Verdacht auf ein enterales Verlustsyndrom. Bei der stationären Aufnahme wurde histaminrefraktäre Anacidität des Magens, eine Hypotonie und als Nebefund Cerrypolypen mit Cytom und Rectocele gefunden. Weiterhin wurde ein Malabsorptionssyndrom bei histologisch gesicherter idiopathischer Sprue festgestellt. 1969 bestanden starke Durchfälle mit schaumigen, stark faulriechenden Stühlen. Eine Diät mit gluten-freier Kost, Ceres Margarine (mittelkettige Triglyceride) und Vitaminen wurde verabreicht, weiterhin wurde mit Lantcor, Nuran, Ultracorten behandelt. Im Januar 1970 trat eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes der Patientin auf, die Durchfälle sistierten, die Stühle waren geformt. Im Februar des gleichen Jahres traten Beinödeme mit Durchfällen auf. Eine Dünndarmbiopsie im April 1970 ergab eine chronische Enteritis mit Atrophie der Schleimhaut, die vereinbar war mit der Diagnose: einheimische Sprue. Die Laborkontrolle im Mai 1970 ergab eine Hypoproteinämie (5,4 g%).

2.2. Versuchsanordnung.

2.2.1. Kontrolle.

Die Stuhlfettbestimmung bei Pankr

nkungen und bei

Malabsorptionssyndrom der Patienten wurde unter standardisierter Diät (100 g Fett/die) während der Untersuchung durchgeführt. Die Fettmenge wurde von der Diätküche berechnet und abgemessen. Zunächst wurde den Patienten Phenolrot als Stuhlmarkierung gegeben. Beim Erscheinen des Phenolrots im Stuhl begann die dreitägige Sammelperiode.

2.2.2. Enzymsubstitution.

Unter den gleichen Versuchsbedingungen wurden während einer zweiten dreitägigen Sammelperiode 3 x 3 Drag. Pankreon oder 3 x 1 Meßlöffel Pankreon-Granulat zu den Mahlzeiten gegeben.

2.2.3. Substitution von mittelkettigen Triglyceriden.

In einer dritten Sammelperiode wurde das Nahrungsfett in der gleichen Menge von 100 g/Tag durch mittelkettige Triglyceride (Ceres Margarine und Öl der Firma Margarine Union, Hamburg) ersetzt. Verdauungsenzyme wurden hierbei nicht substituiert.

2.3. Stuhlfettbestimmung nach VAN DE KAMER.

Vorbemerkung: Die Stuhlsammelperiode in Plastikgefäßen mit Deckel (25 g schwer) betrug 3 Tage. Danach wurde der Stuhl gewogen und das aktuelle Stuhlfeuchtgewicht bestimmt. Danach wurde der Stuhl im Starmix homogenisiert. Wenn die Beschaffenheit des Stuhles fest war, wurde eine Stuhl/Wasser-Verdünnung im Verhältnis 1 : 1 oder 2 : 1 hergestellt und anschließend homogenisiert. Das Stuhlfett wurde zunächst ohne Therapie untersucht.

Prinzip:

Bei der Stuhlfettanalyse nach VAN DE KAMER (VAN DE KAMER; SICKINGER und HANEMANN) handelt es sich um titrimetrische Untersuchungen von Fettsäuren nach vorheriger Fettextraktion mit Petroläther und Verseifung.

Die Stuhlkollektion wurde jeweils 3 Tage lang im Plastikgefäß mit Deckel (25 g schwer) gesammelt:

1. ohne Enzympräparate,
2. unter Enzymmedikation (Pankreon 700; Pankreon-Granulat),
3. unter Verabreichung von mittelkettigen Triglyceriden (Ceres Margarine und Öl der Firma Margarine Union, Hamburg).

Bis zur weiteren Bearbeitung wurde der Stuhl im Kühlschrank aufbewahrt. Eine jeweils dreitägige Stuhlfettanalyse wurde mit und ohne Therapie bei den Patienten bestimmt. Bei der Bearbeitung wurde das Stuhlgewicht und die Verdünnung registriert (je nach der Stuhlbeschaffenheit) und eine Homogenisierung im Starmix vorgenommen.

In einem Erlenmeyerkolben (200 ml mit NS 29 Schliff) wurden 5 g des Homogenisates mit 10 ml 33%iger Kalilauge (KOH) und 40 ml Äthanol bei 80° C 20 Minuten lang unter einem 45 cm Rückflußkühler gekocht. Nach Abkühlen wurden die Fettsäuren mit 17 ml 25%iger HCl gefällt und nach Wiederabkühlen mit 50 ml Petroläther 2 Minuten lang kräftig ausgeschüttet, d.h. extrahiert. 25 ml des Petrolüberstandes wurden nach Zugabe von wenigen Tropfen 2%iger ätherholischer Thymollösung als Indikator mit 0,1 KOH in Isobutylalkohol titriert.

Die Berechnungen wurden folgendermaßen durchgeführt:

$$\frac{\text{Gesamtstuhlgewicht} \times 28.4 \times \text{ml KOH}}{5 \times 3} = \text{mg Fett/24 Std.}$$

wobei 28.4 das mittlere Molekulargewicht der Nahrungstriglyceride in mg durch 1 ml n/10 KOH titriert wurde. Die Division durch 5 und 3 berücksichtigt das untersuchte Aliquot von 5 ml und die dreitägige Sammelperiode.

Um die Extraktionsmittel Petroläther und Toluol bei der Stuhlfettanalyse zu vergleichen, haben wir eine titrimetrische MKT-Bestimmung (MKT = mittelkettige Triglyceride) nach VAN DE KAMER bei Gabe von 1 g MKT (Ceres Margarine) pro Fettextraktion in vitro durchgeführt. Die einzelnen Untersuchungsschritte wurden wie oben beschrieben bestimmt.

2.3.1. Extraktion der Fettsäuren mit Petroläther.

Rechnung mit Petroläther als Extraktionsmittel.

$$\begin{aligned}
 1 \text{ ml } n/10 \text{ KOH} &= 15.8 \text{ mg MKT (Mol.Gew.MKT} = 158) \\
 20 \text{ " " " } &= x \\
 x &= 20 \times 15.8 \text{ mg MKT} \\
 &= 316 \text{ mg MKT} \\
 &= 0,316 \text{ g MKT (bei 25 ml Petroläther-} \\
 &\quad \text{überschuß)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Bei 50 ml Petrolätherüberschuß} &= 2 \times 0,316 \text{ g MKT} \\
 &= 0,632 \text{ g MKT}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Gewinnung der MKT mit Petroläther} &= \frac{0,632}{1} \times 100 \% \\
 &= 63.2 \% \text{ MKT} \\
 &\quad \text{=====}
 \end{aligned}$$

Zur weiteren Kontrolle der in vitro-Studien wurde die Fettextraktion mit Petroläther und Toluol als Extraktionsmittel mit bestimmten Palmitinsäuremengen (50 mg) durchgeführt und die prozentuale Wiedergewinnung der Palmitinsäure mit Petroläther und Toluol als Extraktionsmittel unter Titration mit n/10 KOH mit Thymolblaulösung als Indikator untersucht.

Rechnungen:

3 Extraktionen mit Petroläther ergaben je 53,8; 53,8; 48,6 mg Palmitinsäure.

$$\% \text{ Gewinnung der Palmitinsäure mit Petroläther: } 107,6; 107,6; 97,2 \%$$

=====

2 Extraktionen mit Toluol ergaben je 51,2 mg Palmitinsäure bei der Wiedergewinnung.

$$\% \text{ Gewinnung der Palmitinsäure mit Toluol: } 102,4 \%$$

=====

2.3.2. Extraktion der Fettsäuren mit Toluol.

Rechnung mit Toluol als Extraktionsmittel.

$$\begin{aligned}
 1 \text{ ml } n/10 \text{ KOH} &= 15.8 \text{ mg MKT (Mol.Gew.MKT} = 158) \\
 32 \text{ " " " } &= x \\
 x &= 32 \times 15.8 \text{ mg MKT} \\
 &= 32 \times 79.5 \text{ mg MKT} \\
 &= 2528.5 \text{ mg MKT} \\
 &= 505.6 \text{ mg MKT} \\
 &= 0,5056 \text{ g MKT} \\
 &= 0,506 \text{ g (bei 25 ml Toluolüberschuß)} \\
 \text{Bei 50 ml Toluolüberschuß} &= 2 \times 0,506 \text{ g MKT} \\
 &= 1,012 \text{ g MKT} \\
 \% \text{ Gewinnung der MKT mit Toluol} &= \frac{1,012}{1} \times 100 \% \\
 &= 101,2 \% \text{ MKT} \\
 &=====
 \end{aligned}$$

2.3.3. Extraktion der Fettsäuren bei oraler Verabreichung von MKT.

In einer ergänzenden Fettbilanzstudie in vivo wurden einer Patientin mit Malabsorptionssyndrom nach Darmresektion 100 g Fett als MKT gegeben. Die Stuhlfettanalyse wurde einmal mit Petroläther als Extraktionsmittel und danach mit einem Äthanol-Toluol-Gemisch durchgeführt und die Fettanalyse nach VAN DE KAMER vorgenommen.

Rechnung mit Petroläther als Extraktionsmittel.

$$\begin{aligned}
 5 \text{ g Homogenisat} &= 1.8 \text{ ml } n/10 \text{ KOH} \\
 7040 \text{ g " } &= x \\
 x &= 7040 \times 9/5 \times 1/5 \\
 &= 1408 \times 9/5 \\
 &= 12672/5 \text{ ml } n/10 \text{ KOH} \\
 1 \text{ ml } n/10 \text{ KOH} &= 28.4 \text{ mg Fett (Mol.Gew.langkettige} \\
 &\quad \text{Triglyceride} = 284) \\
 12672/5 \text{ " } &= x \\
 x &= 12672/5 \times 142/5 \text{ mg Fett} \\
 &= 1799424/25 \text{ mg Fett} \\
 &= 71976.9 \text{ mg Fett} \\
 &= 71.9769 \text{ g Fett/3} \times 24 \text{ Std.} \\
 &= 23.992 \text{ g Fett/24 Std.} \\
 \text{Bei 50 ml Petrolätherüberschuß} &= 2 \times 23.99 \text{ g Fett/24 Std.} \\
 &= 47.98 \text{ g Fett/24 Std.} \\
 &= \text{ca. 48.C g Fett/24 Std.} \\
 &=====
 \end{aligned}$$

Rechnung mit Toluol als Extraktionslösung.

$$\begin{aligned}
 5 \text{ g Homogenisat} &= 2.5 \text{ ml n/10 KOH} \\
 7040 \text{ g} &= x \\
 x &= 7040 \times \frac{5}{2} \times \frac{1}{5} \\
 &= 3520 \text{ ml n/10 KOH} \\
 1 \text{ ml n/10 KOH} &= 3520 \times \frac{79}{5} \text{ mg MKT} \\
 &= 704 \times 79 \text{ mg MKT} \\
 &= 55616 \text{ mg MKT/3 x 24 Std.} \\
 &= 55.616 \text{ g MKT/3 x 24 Std.} \\
 &= 18.504 \text{ g MKT/24 Std.} \\
 \text{Bei 50 ml Toluolüberschuß} &= 2 \times 18.504 \text{ g MKT/24 Std.} \\
 &= 37.108 \text{ g MKT/24 Std.} \\
 &=====
 \end{aligned}$$

Problematik des quantitativen Nachweises der mittelkettigen Triglyceride.

Die Problematik des Nachweises der mittelkettigen Triglyceride besteht in vivo in der Unvollständigkeit der Fetterextraktion mit Toluol. Da sich der Wert unter dem mit dem Petroläther befindet, werden wahrscheinlich beim Toluol einige langkettige Fettsäuren mit extrahiert.

2.4. Löslichkeit und Wirkungsort der Fermentpräparate.

2.4.1. In vivo-Markierung der Fermentkapseln mit Drahtstiften und röntgenologische Verfolgung des Zerfallens.

Um eine Löslichkeit und den Wirkungsort der Fermentpräparate in vivo festzustellen, haben wir die Fermentkapseln (Pankreon 700) aufgeböhrt, mit Drahtstiften gefüllt und wieder verschlossen. Der Zerfall der Kapseln im Magen-Darmtrakt wurde röntgenologisch verfolgt. Es wurden je 2 - 3 dieser so präparierten Fermentkapseln (Pankreon forte; Nutrizym; Cotazym forte) mit einer Probemahlzeit mit Barium-Sulfat-Markierung während ihrer Passage in den Magen-Darmtrakt röntgenologisch bis zu 4 Stunden verfolgt. Die Fermentkapseln galten als aufgelöst, wenn die ursprünglich hintereinanderliegenden Drahtstifte auseinanderfielen.

2.4.2. In vitro-Zerfallszeiten im Magensaft und Duodenalsekret.

Um die Möglichkeiten der Substitution bei Pankreasinsuffizienz näher analysieren zu können, wurde die Auflösungszeit der handelsüblichen Fermentpräparate (Nutrizym; Panzynom; Pankreon; Cotazym) im Duodenalsaft in vitro untersucht. Das Duodenalsekret wurde bei Patienten ohne klinische Symptomatik einer Malabsorption bzw. Maldigestion vor und nach einer Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin mittels Dreiling-Sonde gewonnen. In den Säften wurde die Auflösungsfähigkeit der Präparate vor und nach der Stimulation über 4 Stunden verfolgt, wobei der Auflösungsgrad und die Zerfallszeit unterschieden wurden (s. Tab. 6).

2.5. Statistik.

Statistische Verfahren:

- 1.) Die Einzelwerte werden graphisch dargestellt.
- 2.) Die Differenzen, gebildet aus den Werten vor und nach Gabe von Enzymen, werden in einem Strichdiagramm veranschaulicht.
- 3.) Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Fettauscheidung werden nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Standardabweichung } s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n - 1}}$$

$$\text{Standardabweichung des Mittelwertes } s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

n = Anzahl der Probanden

Abb. 1: Stuhlfettausscheidung bei 4 Probanden mit Striktornhoe nach Pankreasresektion vor und nach Enzympräparatgabe.

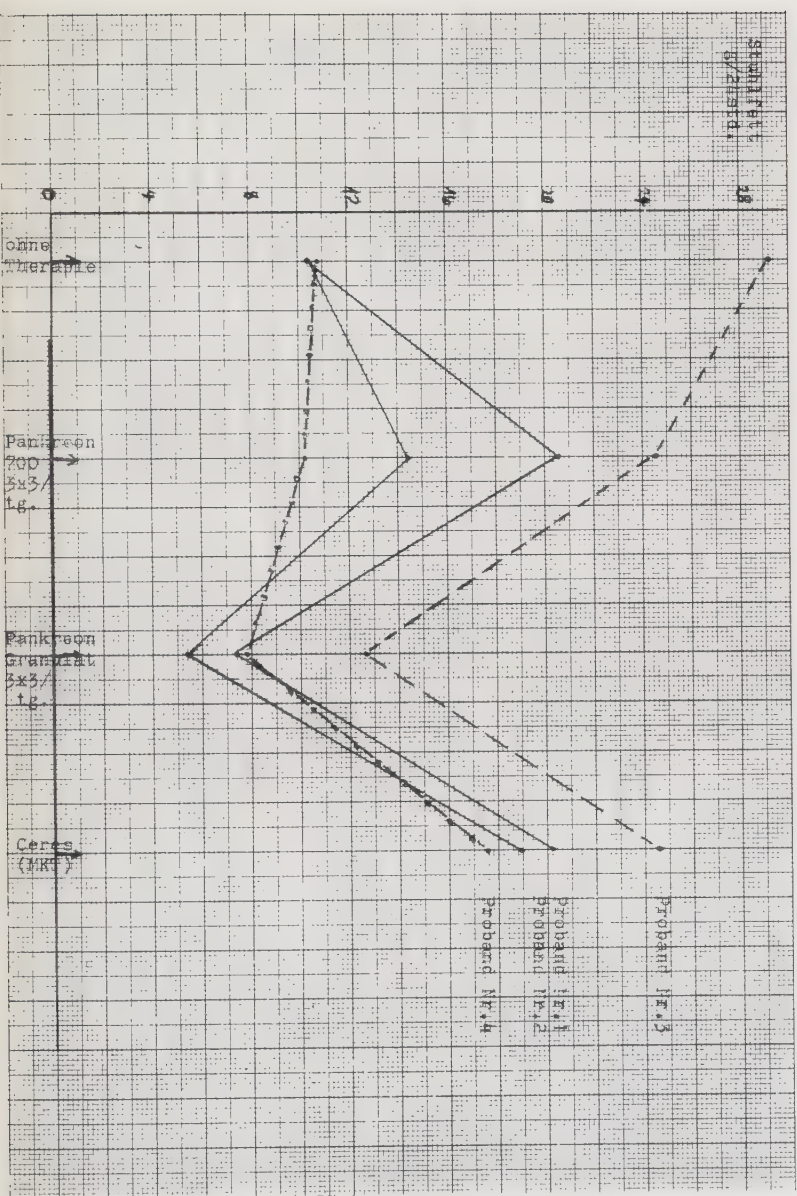


Abb. 2: Stuhlfettdifferenz vor (x_1) und nach (x_2) Applikation von Pankreon-700 bei 9 pankreasresezierten Patienten.

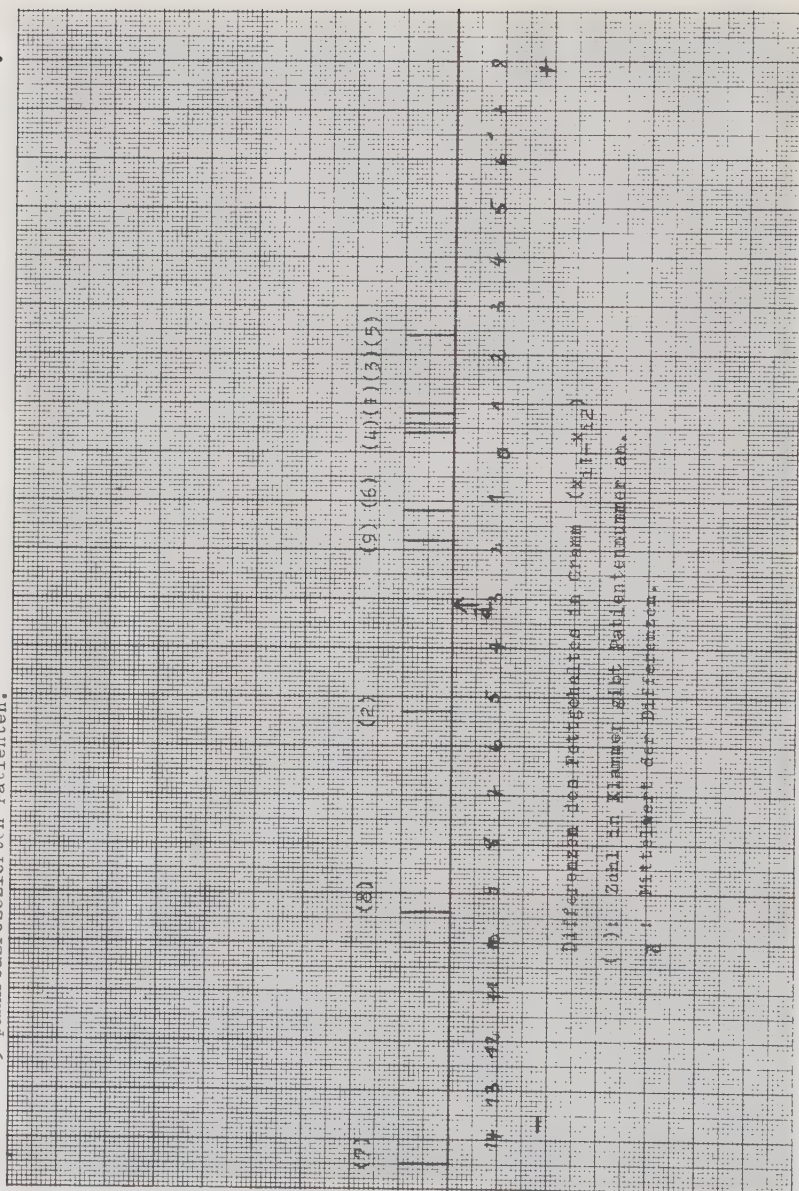


Abb.3: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Stuhlfettausscheidung bei
9 pankreasresezierten Patienten.

Stuhlfett g/14Std.

24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

ohne Therapie

Gabe von Pankreatin-700

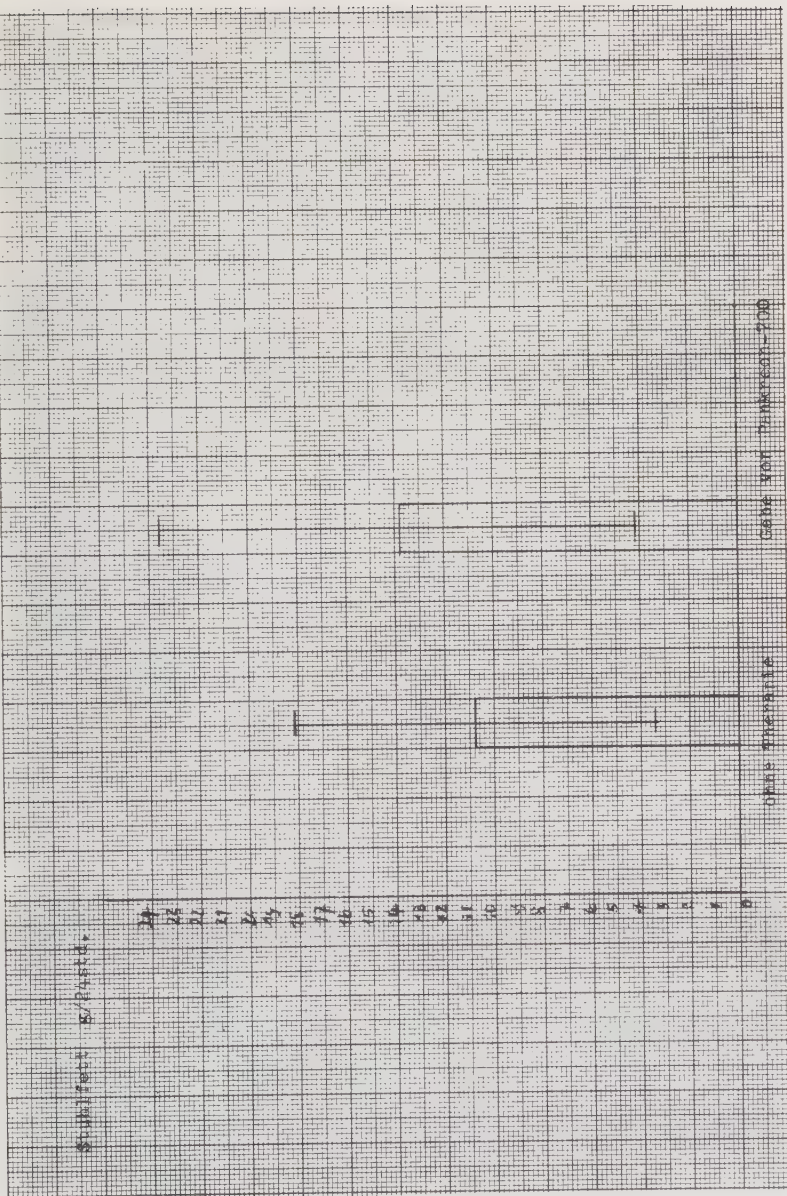


Tabelle 1: Übersicht der Patienten mit Pankreasresektion

Name des Patienten	Geburtsdatum	Op.-Diagnose
1. Hans Jöst	14. 7.16	solides, scirröhöses Pankreaskopfcarcinom mit chronischer Cholecystitis
2. Heinz Feller	21.11.14	Pankreaskopftumor
3. Albert Arnt	17. 4.30	Pankreascysten mit Fibrosierung
4. Peter Dormann	26. 2.29	chronische Pankreatitis
5. Josef Jung	18. 2.28	chronische Pankreatitis
6. Günther Gdawitz		chronische Pankreatitis
7. Karl Schwardt	26. 7.06	Pankreatitis mit interstitieller Pankreasfibrose
8. Kurt Sawadda	1.10.15	chronische persistierende Pankreatitis
9. Heinz Kienast	7. 9.21	chronische Pankreatitis mit fest verbackener Pankreascyste
10. Gustav Reuter	18. 7.32	Pankreascarcinom
11. Stephan Kraemer	21. 3.16	distales Choledochuscarcinom
12. Wilhelm Drescher	27. 3.13	interstitielle Pankreasfibrose
13. Friedrich Kloos	15. 2.28	chronisch rezidivierende Pankreatitis

Tabelle 2: Fettgehalt und Feuchtgewicht des Stuhles nach Pankreasresektion

Proband Nr.	Op.-Verfahren	Stuhlfett g/24 Std.		Stuhlfeuchtgewicht g/24 Std.	
		ohne Behandlung	Pankreon 700 (3x3/die)	Ohne Behandlung	Pankreon 700 (3x3/die)
1	Blockresektion d. Pankreas mit Carcinom mit Duodenum und 2/3 des Magens	5.8	5.2	63	77
2	Duodenopancreatektomie mit 2/3 Magen-Darmresektion	13.2	18.8	220	273
3	Pankreasresektion in d. Mitte wegen Pankreascarcinom	7.0	6.2	117	93
4	Duodenopancreatektomie	8.5	8.1	107	97
5	Billroth II, Duodenopancreatektomie	7.7.	4.9	113	120
6		2.2	-	108	-
7	Pankreasschwanzresektion mit Splenektomie	2.4	-	37	-
8	Duodenopancreatektomie mit Cholecystektomie	6.6	-	225	-
9	Pankreaskörperresektion	5.6	6.8	122	107

Tabelle 3: Fettgehalt und Stuhlfeuchtgewicht nach Pankreasresektion und Steatorrhoe.

Pro- band Nr.	Op.-Verfahren	Stuhlfett g/24 Std.				Stuhlfeuchtgewicht g/24 Std.			
		ohne Be- hand- lung	Pan- kreon 700 (3x3 /die)	Pan- kreon Granu- lat	Ceres (MKT)	ohne Be- hand- lung	Pan- kreon 700 (3x3 /die)	Pan- kreon Granu- lat	Ceres (MKT)
10	Totale Pankrea- tektomie	10.8 10.1	24.6 17.2	7.6	20.6	152 168	150 152	90	117
11	Duodenopankreatek- tomie mit Chole- cystektomie u. 2/3 Magenresektion	10.8 10.1	19.6 9.2	5.4	19.0	118 98	143 162	62	120
12	Subtotale Resek- tion des Pankreas	40.8 29.2	31.0 18.8	12.6	24.6	143 135	135 183	115	180
13	Duodenopankreatek- tomie (2/3 Pan- kreasresektion mit Splenektomie)	43.8 10.8	10.4	7.9	17.4	203 87	92	117	128

3. Ergebnisse.

3.1. Stuhlgewicht und Fettgehalt nach Pankreasresektion ohne Therapie.

Das Stuhlgewicht und die Stuhlfettausscheidung wurden durch die chirurgische Therapie beeinflusst. Die pathologischen Veränderungen gingen dem Ausmaß der Pankreasresektion ungefähr parallel (s.Tab. 2). Bei geringgradiger Pankreasresektion wie bei chronischer Pankreatitis war die Steatorrhoe gering, und nur in 3 Fällen (Prob.Nr. 4, 5 u. 13) therapiebedürftig. In einem Fall war die Stuhlmenge pro Tag pathologisch.

Im Gegensatz zur Resektion bei chronischer Pankreatitis war die Steatorrhoe bei Patienten mit subtotaler oder totaler Pankreasresektion bei Pankreascarcinom bzw. Choledochuscarcinom sehr ausgeprägt (s.Tab. 2 u. 3; Prob.Nr. 2, 10, 11, 12, 13). Nur in einem Fall (Prob. 1) mit ausgedehnter Pankreasresektion wegen Pankreascarcinom lag das Stuhlfett und das Stuhlgewicht ohne Therapie im Bereich der Norm. Es scheint, daß noch genügend Pankreasgewebsfunktion vorhanden war.

Eine andere Gruppe von Pankreasresezierten stellen die Patienten mit Pankreasfibrose dar. Das Stuhlgewicht und das Stuhlfettgewicht lag in 2 Fällen (Prob.Nr. 3 u. 7) im Bereich der Norm, und nur in einem Fall (Prob.Nr. 12) war die Steatorrhoe sehr ausgeprägt. Das Ausmaß der Pankreasresektion (subtotale Pankreasresektion) war in diesem Falle ausgedehnter als bei den beiden anderen.

Bei der Stuhlfettanalyse der ambulanten pankreasresezierten Patienten ohne Therapie bestand keine überzeugende Korrelation zwischen Stuhlgewicht und Stuhlfettgewicht (s.Tab. 2).

Eine Korrelation des Steatorrhoegrades mit dem Ausmaß der Pankreasresektion bei unseren Studien bestand nicht mit Sicherheit. Bei subtotaler Pankreasresektion lag beispielsweise in einem Fall (Prob. 12) ohne Therapie eine Steatorrhoe von 40.8 g Stuhlfett/Tag vor, während bei totaler Pankreas-

resektion die höchste Fettausscheidung unter gleichen Untersuchungsbedingungen ohne Therapie 22,4 g Stuhlfett/Tag betrug. Bei der Duodenopankreatektomie im Choledochusbereich (Pankreasrest in Schwanzbereich belassen mit 2/3 Magenresektion - Prob.Nr. 11) war die Steatorrhoe nicht ausgeprägt. Dabei blieb die inkretorische Pankreasfunktion ebenfalls ausreichend. Die postoperative Steatorrhoe bei den Pankreasresezierten bestand zwischen 3 Monaten und 4 Jahren.

3.2. Stuhlgewicht und Fettgehalt unter Therapie.

3.2.1. Enzymsubstitution mit Pankreon 700.

Unter der Behandlung mit Pankreon 700 (3 x 3 Kapseln/Tag) konnten wir nur eine geringgradige Reduktion der Fettausscheidung feststellen, und sogar eine negative Wirkung dieser Medikation (Tab. 2 u. 3; Prob. Nr. 2,10,11,12) wurde verzeichnet, da die Fettausscheidung noch höher als ohne Therapie blieb. Bei Patienten mit Steatorrhoe nach Pankreasresektion (s.Tab. 3 u. Abb. 1) war ~~die~~ die therapeutische Beeinflussbarkeit der exkretorischen Pankreasfunktion erfolglos.

3.2.2. Enzymsubstitution mit Pankreon-Granulat.

Unter dieser Medikation war eine positive Herabsetzung der Steatorrhoe bei allen Patienten nach Pankreasresektion (Prob.Nr.10 - 13; = Prob.Nr. 1 - 4 der Abb. 1) erreicht worden. Eine optimale Therapie in dieser Darreichungsform des Enzympräparates bewirkte diese Verminderung der Steatorrhoe und zeigte eine bessere therapeutische Beeinflussbarkeit der exkretorischen Pankreasfunktion als die Medikation von Pankreon 700. Auf diese Weise wurde eine bessere Verdauungsleistung und günstigere Resorptionsmöglichkeit erreicht.

3.2.3. Therapie mit mittelkettigen Triglyceriden (MKT).

Eine Verabreichung von mittelkettigen Triglyceriden nach

Pankreasresektion (sub- oder totale Pankreatektomie bzw. Duodenopankreatektomie) hat die vermehrte Stuhlfettausscheidung nicht verbessert (Prob.Nr. 10 - 13; Tab. 3 u. Abb. 1). Alle Patienten zeigten negative therapeutische Wirkungen mit mittelkettigen Triglyceriden, wie aus der Abbildung 1 zu ersehen ist. Den einzigen positiven Therapieerfolg erbrachte die Behandlung mit Pankreon-Granulat.

3.3. Vergleich von Stuhlgewicht und Fettgehalt bei Pankreasresezierten mit Fällen mit Malabsorptionssyndrom (Dünndarmresektion, Sprue).

Bei der Patientin Frau I.W., 36 J., mit Malabsorptionssyndrom nach Resektion von ca. 2 m Dünndarm war die Steatorrhoe sehr ausgeprägt. Unter stationärer Behandlung betrug die Stuhlfettausscheidung ohne Therapie bis 49,0g/Tag mit einem Stuhlgewicht von etwa 478 g/Tag. Die Stuhlbeschaffenheit war dünnflüssig, so daß eine weitere Verdünnung bei der Stuhlfettbestimmung nicht nötig war. Durch die Verabreichung von Astronauten-Nahrung (Vivasorb der Firma Pfrimmer, Erlangen), einer vollwertigen, bilanzierten, synthetischen Nahrung aus chemisch reinen und definierten Substanzen ohne Ballaststoffe (BERG et al.; FEKL; WINITZ et al.), war die Stuhlfettausscheidung am ersten Tag um 17,5 % geringer, aber die Stuhlbeschaffenheit blieb wässrig. Während der fünftägigen Verabreichung der Astronauten-Nahrung war zwar in den ersten drei Tagen die Stuhlfettausscheidung auf 8,8 g/Tag herabgesunken, das Stuhlgewicht lag aber nur unwesentlich niedriger, da offenbar durch die osmotisch wirksamen Reinsubstanzen, die nicht ausreichend resorbiert wurden, viel Wasser und Elektrolyte verloren gingen. Am 4. Tag der Astronauten-Nahrung war die Stuhlfettausscheidung wieder um 16 g/Tag mit Stuhlgewicht von 158 g/Tag angestiegen. Dabei war zusätzlich normale Kost gegessen worden. Am 5. Tag mit normaler Nahrungsaufnahme war die Stuhlfettausscheidung auf 56,0 g/Tag mit Stuhlgewicht von 613 g/Tag erhöht (s.Tab. 4).

Am folgenden Tag wurden für weitere drei Tage mittelkettige Triglyceride (Ceres Margarine der Margarine Union, Hamburg) mit der Nahrung verabreicht. Die Stuhlfettausscheidung bewegte sich weiterhin im mittleren Bereich der individuellen Schwankung. Während dieser Zeit hatte die Patientin stark

Tabelle 4: *Fetigehalt und Stuhlfeuchtgewicht bei 2 Fällen mit Malabsorptionssyndrom.*

	Stuhlfett g/24 Std.				Stuhlfeuchtgewicht g/24 Std.			
	ohne Behand- lung	Pankreon 700 (3x3/die)	Astronau- tennahrung	Ceres (MKT)	ohne Behand- lung	Pankreon 700 (3x3/die)	Astronau- tennahrung	Ceres (MKT)
Patient 1: Ausgedehnte Dün- darmresektion	21.3 49.0 34.0	10.6 21.5 31.4	9.6 8.8 9.0 16.0 56.0	25.0 34.0 23.4	575 478 340	1028 1082 752	465 515 378 158 613	187 228 197
Patient 2: Idiopathische Sprue	7.8 20.2				230 200			

abgenommen. Sie klagte über Wadenschmerzen, was durch den Elektrolytverlust bei der Diarrhoe zurückzuführen war.

Bei der anderen, 61jährigen Patientin mit Gluten-Enteropathie (idiopathische Sprue) war die Stuhlfettausscheidung über 20 g/Tag mit Stuhlgewicht über 200 g/Tag festgestellt worden. Der Stuhl war breiig-gelblich, weiß. Der Allgemeinzustand der Patientin war relativ gut, es bestand zur Zeit der Untersuchung keine Anorexie. Die Werte des Stuhlgewichtes (478 g/Tag) und die Stuhlfettmenge (49.0 g/Tag) lagen bei Dünndarmresektion deutlich höher als bei Pankreasresektion. Die Werte des Stuhlgewichtes bei Gluten-Enteropathie (Sprue) überstiegen mit 200 g/Tag auch die der Pankreasresezierten, während aber die Stuhlfettausscheidung bei Pankreasresezierten höher war als bei Malabsorption durch Sprue. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß nur eine Patientin mit Sprue untersucht wurde, so daß ein repräsentativer Vergleich nicht möglich ist (s.Tab. 4).

3.4. Auflösung der Fermentkapsel in vivo.

Bei röntgenologischen Passagestudien der Enzympräparate in vivo wurde die zeitliche und topographische Auflösung der Fermentkapsel im Magen-Darmtrakt verfolgt.

Bei 2 Patienten (Prob.Nr. 11 u. 12) war nach 120 Minuten Passagezeit das Enzympräparat noch nicht aufgelöst, obwohl der größte Anteil der gleichzeitig verabreichten Testnahrung bereits im distalen Dünndarm (120 Min.) oder im Colon ascendens und transversum (210 Min.) gefunden wurde. Bei einem Patient (Prob.Nr.10) waren die Kapseln nach einer Passagezeit zwischen 180 und 240 Minuten aufgelöst, die Testnahrung befand sich zu diesem Zeitpunkt jedoch schon vorwiegend im Colon ascendens. Die gleiche Situation fanden wir nach 135 und 180 Minuten Passage bei Pat. Nr. 13 vor. Somit entfaltete sich die digestive Kapazität, d.h. die Auflösung der Kapsel mit Ausfallen der Drahtstifte, bei allen Patienten erst im Darmbereich mit ungünstiger Resorptionsmöglichkeit. Diese mangelhafte Freisetzung von Wirksubstanz am Resorptionsort im Magen-Darm-Kanal führte zum negativen Therapieerfolg (s.Tab. 5).

Tabelle 5: Auflösung der Kapsel in vivo durch radiologische Passagestudien mit markierten Fermentkapseln (Drahtstiften) und markierter Testnahrung (Bariumsulfat) bei Patienten nach Pankreasoperation mit postoperativer Maldigestion.

Zeit (in Min.)	markierte Fermentkapsel		Lokalisation der markierten Testnahrung
	Lokalisation	Zustand	
Pat. 10:			
15	Magen, oberer Dünndarm	geschlossen	Dünndarm, Rest im Magen
60	Dünndarm	geschlossen	Dünndarm
120	Dünndarm	geschlossen	Dünndarm, beginnendes Colon ascendens
180	Dünndarm	geschlossen	Dünndarm, Colon ascendens
240	Dünndarm	offen	distaler Dünndarm, zumeist Colon ascendens
Pat. 11:			
5	Magen	geschlossen	Magen
25	Magen	geschlossen	Magen und oberer Dünndarm
60	Magen	geschlossen	gesamter Dünndarm
120	Magen	geschlossen	distaler Dünndarm, begin- nend Colon ascendens
Pat. 12:			
5	Magen	geschlossen	Magen
60	Dünndarm	geschlossen	gesamter Dünndarm
120	Dünndarm	geschlossen	Dünndarm und Colon ascendens
150	Dünndarm	geschlossen	Dünndarm, überwiegend Colon ascendens
180	Dünndarm	geschlossen	unterer Dünndarm, Colon ascendens
210	Dünndarm	geschlossen	Colon ascendens und trans- versum
Pat. 13:			
5	Magen	geschlossen	Magen, beginnend Dünndarm
45	Magen u. Dünndarm	geschlossen	Rest im Magen, Dünndarm
90	Dünndarm	geschlossen	unterer Dünndarm, begin- nend Colon ascendens
135	Dünndarm	geschlossen	Dünndarm, Colon ascendens
180	Dünndarm	offen	unterer Dünndarm, Colon ascendens
225	Dünndarm	offen	unterer Dünndarm, Colon ascendens

Fotoserien (Nr.1-6) der zeitlichen Auflösung der Fermentkapsel
in vivo durch radiologische Passagestudien bei einem Patient (Nr.13)
nach Pankreasresektion mit postoperativer Maldigestion.(s.Tabelle5)

Foto 1: Nach 5 Minuten

5min

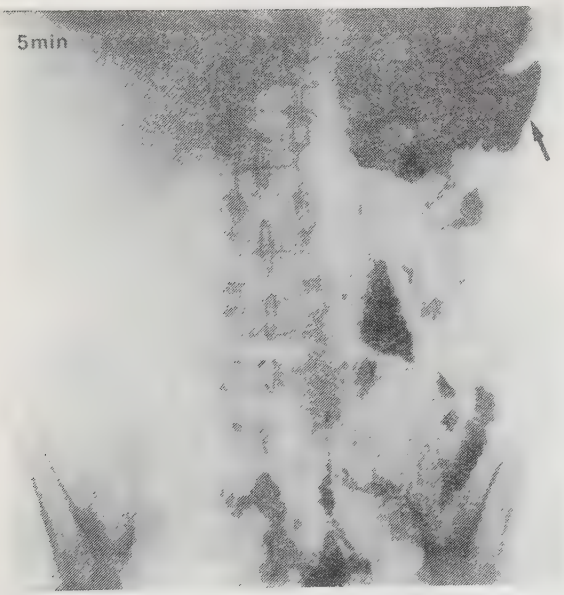


Figure 2: Tachyarrhythmias.

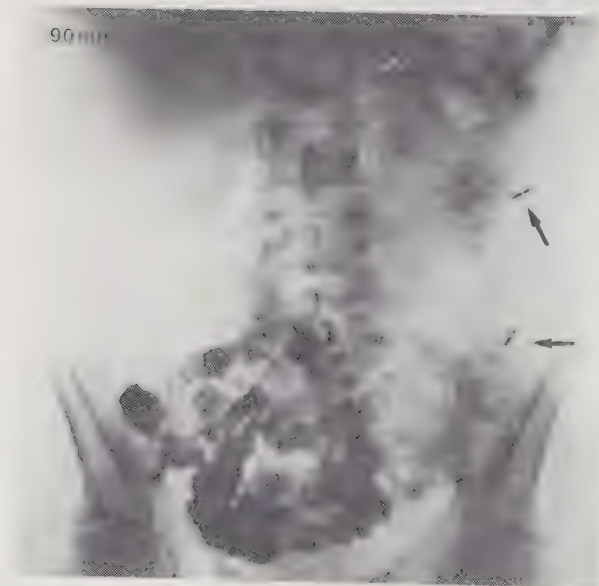
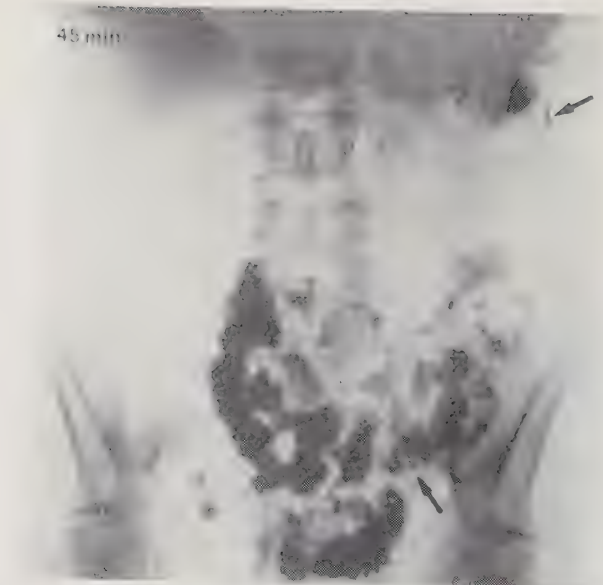


Figure 3: Tachyarrhythmias.

Foto 4 : Nach 135 Minuten.



180 min

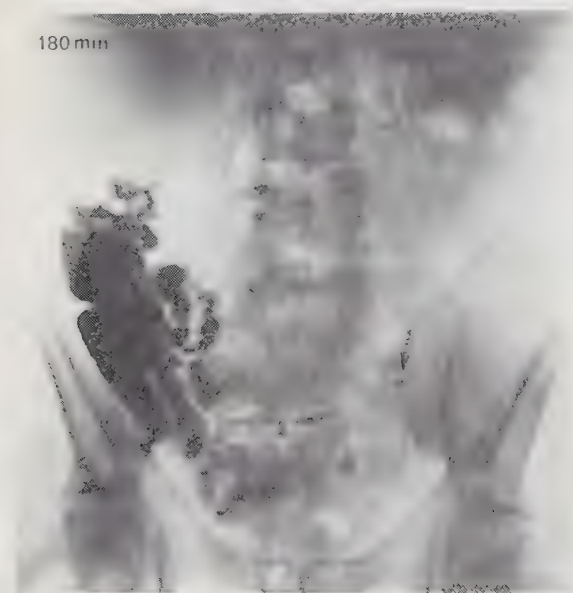


Foto 5 : Nach 180 Minuten.

Foto 6 : Nach 225 Minuten.

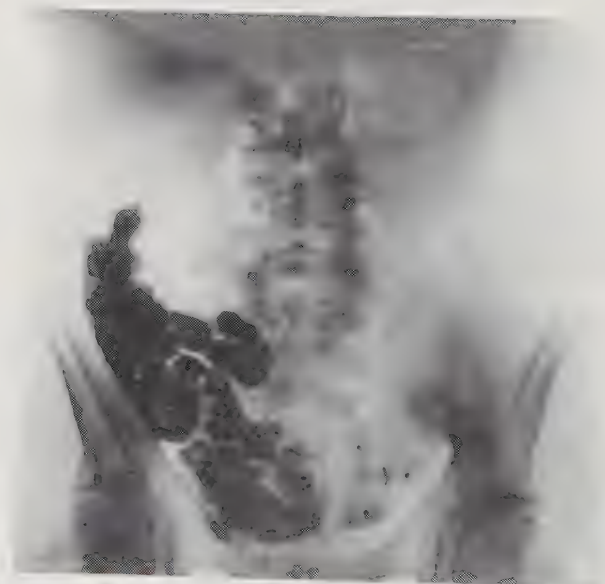


Tabelle 6: Auflösung der Kapsel in vitro: Zerfallsgrad von handelsüblichen Fermenten in frisch gewonnenem Duodenalsaft vor ("unstimuliert") und nach der Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin in Abhängigkeit von der Zeit. (n = Zahl der Probanden; n = 7)

Zeit (in Stunden) <u>"unstimuliert"</u>	Nutrizym	Cotazym	Panzynorm	Pankreon 700
1. Std.	0 - I	I	0 - I	0 - I
2. Std.	0 - I	II - III	0 - I	0 - I
3. Std.	I	III	I	0 - I
<u>"stimuliert"</u>				
1. Std.	I	III	I	I
2. Std.	I	III - IV	I	I
3. Std.	I - II	IV	II	I

Auflösungsschlüssel:

Stadium 0 =  = unverändertes Fermentpräparat

Stadium I =  = einseitige Auflösung der Fermentkapsel

Stadium II =  = beidseitige Auflösung der Fermentkapsel und beginnender Zerfall der inneren Fermentkapsel

Stadium III =  = progressiver Zerfall der Fermentkapsel

Stadium IV =  = völlige Auflösung der Fermentkapsel

3.5. Auflösung der Fermentkapsel in vitro.

Die Auflösungszeit von im Handel befindlichen Verdauungspräparaten (Nutrizym, Cotazym, Panzynorm, Pankreon 700) im Duodenalsaft von 7 Probanden ohne Verdauungsstörungen unter Ruhebedingungen ergaben, daß das Cotazym am schnellsten zerfiel (s.Tab. 6). Die optimale Verdauungsleistung von Enzympräparaten ist nur gewährleistet, wenn die Fermentwirkung am Ort der Nahrungsresorption auf die Nahrung einwirkt. Löst sich das Präparat zu langsam oder ist die Passagegeschwindigkeit erhöht, z.B. nach Billroth II Operation, bleibt die Enzymsubstitution wirkungslos, wie auch durch unsere in vivo- (Tab. 5 u. Fotoserien 1 - 6) und in vitro-Versuche (s.Tab. 6) eindrucksvoll belegt wird.

4. Diskussion.

4.1. Ausmaß der Maldigestion nach Pankreasresektion.

Das Ausmaß der Maldigestion nach Pankreasresektion ist bei unseren Fettbilanzuntersuchungen oft nicht sehr ausgeprägt. Von den 13 nachuntersuchten Pankreasresezierten boten 8 keine oder nur mäßig erhöhte Stuhlfettausscheidung, 5 dagegen zeigten eine behandlungsbedürftige Steatorrhoe. Bei 4 Patienten dieser Gruppe war eine totale Pankreatektomie oder eine ausgedehnte Resektion durchgeführt worden, während das Ausmaß der Resektion bei den anderen Fällen in der Regel geringer war.

Bei den total Pankreatektomierten sind Ausfallserscheinungen unvermeidbar und erfordern Enzymsubstitutionen sowie klinische Überwachung der Patienten (CREUTZFELDT et al.; DAVENPORT; KÜHNLEIN; LINDENSCHMIDT u. BRAMSTEDT; SCHULTIS et al.; TILLANDER). Das Ausmaß der Steatorrhoe bei Pankreatektomierten ist allerdings erst bei mehr als 75 % Ausfall der Pankreasfunktion objektivierbar (KALSER et al.). Diese Maldigestionserscheinungen mit ausgeprägter Steatorrhoe konnten wir auch durch eigene Untersuchung der Pankreatektomierten feststellen (Prob.Nr. 10 - 13; s.Tab. 3).

4.2. Vergleich Malabsorption - Maldigestion.

Die Symptome einer Maldigestion nach Pankreasresektion waren prinzipiell ähnlich denen einer Malabsorption nach Darmresektion oder Sprue, das Ausmaß der Steatorrhoe war jedoch bei der Pankreasresektion meist geringer, vermutlich weil die Verdauungsfermente noch geringfügig außerhalb des Pankreas im Mund und Darmbereich produziert werden (AMMANN; BECK; GOEBELL u. BODE; LINDENSCHMIDT u. BRAMSTEDT; TILLANDER). Das Ausmaß der Resorptionsstörung nach Darmresektion hängt einerseits von der restlichen verbleibenden Darmsurface und andererseits davon ab, ob Jejunum oder Ileum reseziert wurde. Das Maximum der Steatorrhoe nach Pankreasresektion (Duodenopankreatektomie) betrug etwa 44 g/Tag ohne Therapie mit einem Stuhlgewicht über 200 g/Tag im Vergleich mit der

Stuhlfettausscheidung bei Darmresektion bis 49 g/Tag. Das Stuhlgewicht war bei Darmresektion mit 580 g/Tag doppelt so hoch wie nach Pankreasresektion, der Stuhl voluminös, breit und ungeformt, da zusätzlich eine Störung der Wasser- und Elektrolytresorption bestand.

4.3. Ursache der höheren Fettausscheidung bei Maldigestion.

Die Ursache der Maldigestion mit höherer Fettausscheidung nach Pankreasresektion umfaßt verschiedene Faktoren wie die exkretorische Funktionseinbuße der Pankreashormone durch Sekretin und Pankreozym in im Dünndarm bei Umgehung des Duodenums durch die Operation nach Billroth II und die beschleunigte Passage (AMMANN; DRUBE; GOEBELL et al.). Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Pankreasfunktionsstörung durch die Beeinträchtigung der neuro-hormonellen Steuerung des Pankreas durch Hypophyse und Nebennieren. Die Ätiologie dieses Funktionsmechanismus bleibt noch unklar (AMMANN).

Die Ursache der höheren Fettausscheidung der Malabsorption nach Darmresektion im Vergleich zur Maldigestion nach Pankreasresektion könnte darauf beruhen, daß nur sehr geringe Lipasemengen ausreichen, eine gewisse Fettverdauung zu ermöglichen. Darüber hinaus werden geringe Fettmengen auch ohne Lipase resorbiert. Es wurde berichtet, daß die Fettverdauungsstörung auftritt, wenn die Lipasemenge im Verdauungskanal auf 1/4 des normalen Wertes absinkt, bzw. wenn die Enzymgabe des Pankreas auf weniger als 20 - 30 % des Normalen abgesunken ist (DRUBE; RICK et al.).

4.4. Therapeutische Probleme.

Mit dem Vorhandensein einer Pankreasrestfunktion nach einer Resektion stellt sich die Frage des therapeutischen Vorgehens dar. KÜMMERLE et al. haben berichtet, daß eine längere Überlebenszeit nach totaler Pankreasresektion wegen Pankreascarcinom sehr selten ist. Es wurde jedoch über eine Überlebenszeit von mehr als 10 Jahren unter intensiver Substitutionstherapie der exo- und endokrinen Pankreasfunktion

mit Pankreasenzymen und Insulin berichtet. Vitamine und Diabetestherapie mit Depot-Insulin sowie gute ärztliche und klinische Überwachung sind die Voraussetzung für solche Ergebnisse. Während ein Diabetes mellitus, eventuell auch eine Cardiopathie, Fettleber, Siderose der Leber häufiger mit Pankreasinsuffizienz einhergehen, sind ausgeprägte Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypocalciämie) mit nachfolgenden Herzrhythmusstörungen, Krämpfen und starker Gewichtsabnahme häufiger bei Malabsorption nach Darmresektion zu finden.

Die Wirkung von handelsüblichen Enzympräparaten auf die Steatorrhoe bei Pankreasinsuffizienten wird unterschiedlich beurteilt (DORNBERGER et al.; GOEBELL u. BODE; SCHULTIS u. WAGNER; TILLANDER). Gute Erfolge wurden in allen Fällen mit Pankreon-Granulat, weniger mit Pankreon-Kapseln gefunden (AMMANN; BECK; CREUTZFELDT et al.; DRUBE u. KLEIN), was auch den eigenen Ergebnissen entspricht. Wie aus der Literatur hervorgeht (AMMANN; GOEBELL u. BODE; KÜMMERLE et al.; SCHULTIS u. WAGNER), wurden zur Fermentsubstitution bei Anwendung der Dragee-Form (z.B. Nutrizym) bis maximal 40 Dragees pro Tag notwendig, um eine Normalisierung der Steatorrhoe zu erzielen. Es bestehen jedoch therapeutische Probleme in der unterschiedlichen Wirksamkeit der Präparate und in der Beurteilung des Wirkungswertes der enzymatischen Potenz im Magen-Darm-Kanal.

Unsere Passagestudien haben deutlich gezeigt, daß eine unzureichende Wirkungspotenz am Resorptionsort nach Verabreichung der Enzympräparate in Tabletten-, Dragee- und Kapselform bestand. Durch die beschleunigte Magen-Darm-Passage nach Billroth II Operation wird das Mißverhältnis zwischen Ort der Ingestion und der Digestion noch deutlicher. In zwei Fällen blieb noch die Fermentkapsel geschlossen, obwohl die Speise bereits in den distalen Dünndarm bzw. das Colon ascendens vorgedrungen war. Bei den beiden anderen Patienten war die Fermentkapsel auch erst geöffnet, als sich die Testnahrung in tieferen Darmabschnitten befand. Wegen der Entfaltung der digestiven Potenz der Enzympräparate in tiefen Darmbereichen war die Verabreichung dieser Präparate in Kapselform unzureichend.

4.5. Optimale Therapie.

Die *in vitro*-Untersuchungen der Auflösung von Fermentkapseln in "unstimuliertem" und "stimuliertem" Duodenalsaft (s.Tab. 6) haben die *in vivo* erhaltenen Ergebnisse bestätigt. Die Fermentkapseln lösten sich auch hier nicht, so daß die fehlende Reduktion der Fettausscheidung *in vivo* bei allen untersuchten Patienten durchaus verständlich ist. Demgegenüber steht die sichere therapeutische Wirkung der Enzyme in Granulat- oder Pulverform. Da bei Duodenopankreatektomie und den meisten Pankreasresektionen der Magen reseziert werden muß, besteht bei dieser Applikationsform keine Gefahr der Säureninaktivierung der Verdauungsfermente. Ähnliche günstige Ergebnisse wurden von vielen Autoren mit Pankreonpulver berichtet (AMMANN; BECK; CREUTZFELDT et al.; DRUBE u. KLEIN). Keiner der Patienten sprach auf die Verabreichung von mittelkettigen Triglyceriden an, d.h. es trat in keinem Fall eine Reduktion der Steatorrhoe ein. Dieses Ergebnis überraschte, da gerade mittelkettige Triglyceride ohne vorherige Spaltung durch Lipase resorbiert werden. Diese Beobachtung wurde jedoch von anderen Autoren bestätigt (SICKINGER; KÜMMERLE et al.; FEKL). Wahrscheinlich beruht die negative Wirkung der mittelkettigen Triglyceride bei pankreatogener Maldigestion auf der beschleunigten Darmpassage, die auch in unseren Fällen bestand, wie unsere radiologischen Passagestudien belegten (s.Tab. 5; Fotoserien 1 - 6).

5. Zusammenfassung.

Die therapeutische Beeinflussbarkeit der exkretorischen Pankreasfunktion nach einer Pankreasresektion wurde bei 13 Patienten mit Maldigestion untersucht. Ferner wurde das Ausmaß der Malabsorption bei einer Patientin mit Dünndarmresektion wegen eines Mesenteriallipoms und einer mit Gluten-Enteropathie (Sprue) bestimmt. In allen Fällen wurden Stuhlfettbestimmungen nach dreitägiger Stuhlsammlung durchgeführt, und zwar ohne und mit Enzymsubstitution mit Pankreon 700 und in 4 Fällen noch mit Pankreon-Granulat sowie mittelkettigen Triglyceriden (Ceres-Fett der Firma Margarine Union, Hamburg) und bei der Patientin mit Dünndarmresektion zusätzlich mit Astronauten-Nahrung (Vivasorb der Firma Pfrimmer, Erlangen). Die Stuhlfettanalyse wurde nach der Methode von VAN DE KAMER durchgeführt.

Zur Bestimmung des zeitlichen und örtlichen Wirkungsmechanismus der Verdauungsfermente wurden 4 Patienten mit Steatorrhoe nach Pankreasresektion markierte Fermentkapseln (Pankreon 700 mit Drahtstiften) mit Testnahrung, die mit Bariumsulfat markiert war, gegeben und der Kapselzerfall im Magen-Darm-Kanal röntgenologisch verfolgt. Außerdem wurde der Zerfall der Verdauungspräparate (Nutrisym, Cotazym, Panzynom, Pankreon 7007 in vitro im Magen und Duodenalsaft beobachtet.

Die Stuhlfettanalyse ergab, daß die Steatorrhoe bei Maldigestion nach Pankreasresektion relativ gering war. Der Grad der Steatorrhoe bei Pankreasresektion hängt vom Ausmaß der Resektion ab. Eine deutliche Herabsetzung der Steatorrhoe und damit eine optimale Therapie wurde bei allen 4 Pankreatektomierten durch Pankreon-Granulat erreicht. Die Pankreon-Kapseln und Ceres (MKT) ergaben keinen sicheren Therapieerfolg.

Die röntgenologische Verfolgung der Verdauungspräparate im Magen-Darmtrakt zeigte eine Auflösung der Kapseln in den unteren Dünndarmbereichen oder im Dickdarm, so daß die Entfaltung der Verdauungsleistung für die Resorption im Jejunum zu spät kam. Die in vitro-Untersuchung der Zerfallsgeschwin-

digkeit der Verdauungspräparate im Magen- und Dünndarmsekret zeigte, daß sich von den 4 untersuchten Präparaten (Nutrizym, Cotazym, Panzynom, Pankreon 700) nur Cotazym innerhalb dreier Stunden auflöste.

Die nach Pankreasresektion auftretende Maldigestion sollte daher, falls sie therapiebedürftig ist, mit einem Enzympräparat in Granulatform behandelt werden.

6. Literaturverzeichnis.

1. AMMANN, R.: Fortschritte in der Pankreasfunktionsdiagnostik. *Exper. Med. Path. Klin.* 22, 16-24 (1967)
2. BECK, K.: Über die klinische Wirksamkeit einiger handelsüblicher Pankreasfermentpräparate. *Dtsch. Med. Wschr.* 87, 1721 - 1724 (1962)
3. BEIGLER, M. A.: The Elemental Diet: A New Concept in Nutritional support of the Debilitated Patients. *Surg. Digest* 6, 18 - 25 (1971)
4. BERG, G.: Bilanzierte synthetische Diäten in der Gastroenterologie. *Fortschr. Med.* 33, 1287 - 1289 (1971)
5. BERG, G., H. WAGNER, L. WEBER: Bilanzierte ballastfreie Ernährung bei Darmerkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 97, 826 - 829 (1972)
6. COHEN, M., R. G. H. MORGAN, A. F. HOFMANN: One-stop quantitative extraction of medium chain and long chain fatty acids from aqueous samples. *J. Lipid Res.* 10, 614 - 616 (1969)
7. CREUTZFELDT, W., F. KÜMMERLE, E. KERN: Beobachtungen an vier Patienten mit totaler Duodenopankreatektomie wegen eines Karzinoms des Pankreas. *Dtsch. Med. Wschr.* 84, 541 - 549 (1959)
8. CREUTZFELDT, W., E. KERN, F. KÜMMERLE, J. SCHUMACHER: Die radikale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Menschen. Indikationen, Ergebnisse, Folgerungen. *Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkd.* 16, 79 - 124 (1961)
9. DAVENPORT, H. W.: Physiology of the Digestive Tract. 2. Edition 93 - 116; 130 - 140 (1966)
10. DORNBERGER, G. R., M. W. COMFORT, E. E. WOLLAEGER: Pancreatic function as measured by analysis of duodenal contents before and after stimulation with secretin. *Gastroenterology* 11, 701 - 713 (1948)
11. DRUBE, H. Chr.: Untersuchungen zur medikamentösen Therapie der Verdauungsinsuffizienz. *Zschr. Gastroenterol.* 1, 358 - 366 (1963)
12. DRUBE, H. Chr., U. E. KLEIN: Die internistische Behandlung der Resorptionsstörungen nach Dünndarmresektion. *Internist* 7, 268 - 272 (1966)

13. FEKL, W.: Bilanzierte synthetische Diäten.
Med. u. Ernährung 1, 2 - 6 (1970)
14. GANONG, W.F.: Review of medical physiology.
378 - 385 (1965)
15. GOEBELL, H., Chr. BODE: Untersuchungen zur Substitutions-
behandlung mit Pankreasenzympräparaten.
Med. Welt 20, 877 - 884 (1969)
16. GÜLZOW, M.: Akute Pankreatitis und Pankreasnekrose:
Almanach der Leber, Galle, Pankreaserkrankungen
319 - 334 (1963)
17. HASHIM, S.A., H.B. ROHOLT, T.B. VAN ITALLIE: Pancreatogenous
steatorrhea treated with medium chain triglyceride.
Clin. Res. 10, 394 (1962)
18. HEINZER, W.D., G.R. CLEVELAND, F.I. IBER: Gastric inactivation
of pancreatic supplements. Bull. John Hopk. Hosp.
116, 261 - 270 (1965)
19. JORDAN, P.H., M.I. GROSSMANN: Pancreaticoduodenotomy for
chronic relapsing pancreatitis. Arch. Surg. 74,
871 - 880 (1957)
20. KALSER, M.H., C.A. LEITER, W.D. WAREN: Fat absorption after
pancreatotomy. New Engl. J. Med. 279, 570 - 576 (1958)
21. KORELITZ, B.I., H.D. JANOWITZ: The physiology of intestinal
absorption. A Mount Sinai Hospital Monograph on
the Malabsorptionsyndrome 7 - 26 (1957)
22. KÜHNLEIN, E.: Stoffwechselprobleme der totalen Pankreatek-
tomie am Menschen. Münch. Med. Wschr. 101, 1592 - 1595
(1959)
23. KÜMMERLE, F., F. BECK, R. TENNER: Leben ohne Pankreas.
Dtsch. Med. Wschr. 14, 691 - 694 (1969)
24. LINDENSCHMIDT, Th.O., F. BRAMSTEDT: Indikationen zur
Pankreasfermenttherapie bei chirurgischen Krank-
heitsbildern. Chirurg 3, 241 - 247 (1959)
25. RICK, W., K. HEIKEL, H. SCHMIDT, K. SICKINGER: Störungen
der Verdauung und Resorption. Wissenschaftl. Berichte
Merk 6, 14 - 19; 160 - 191 (1971)

26. SHINGLETON, W.W., W.O. DOBBINS: Malabsorption Syndromes
22 - 31 (1968)
27. SICKINGER, K.: Behandlung der Steatorrhoe mit Pankreas-
fermenten und mittelkettigen Triglyceriden.
Ärztl. Fortbildg. XVII 5, 289 - 295 (1969)
28. SICKINGER, K., H. HANNEMANN: Die titrimetrische Stuhlfett-
bestimmung nach Van de Kamer bei Gabe von mit-
telkettigen Triglyceriden. Klin. Wschr. 46,
1005 - 1007 (1968)
29. SCHULTIS, K., E. WAGNER: Zur Enzymsubstitution nach Pan-
kreatektomie und bei Insuffizienz des exokrinen
Pankreas. Dtsch. Med. Wschr. 36, 1685 - 1691 (1968)
30. TILLANDER, H.F.: Enzymsubstitution nach operativer Pan-
kreasinsuffizienz. Münch. Med. Wschr. 2, 388 - 393
(1970)
31. VAN DE KAMER, J.H., H. ten BOKKEL HUININK, H.A. WEYERS:
Rapid method for the determination of fat in
feces. J. Biol. Chem. 10, 347 - 355 (1948)
32. WILSON, T.H.: Intestinal Absorption. Saunders Philadelphia
62 - 102; 158; 183 (1962)
33. WINITZ, M., R.F. ADAMS, D.A. SEEDMAN, P.N. DAVIS, L.G. JAYKO,
J.A. HAMILTON: Studies in metabolic nutrition
employing chemically defined diets. II. Effects
on gut microflora populations. Amer. J. Clin. Nutr.
22, 546 - 559 (1970)

Lebenslauf

Am 25. April 1939 wurde ich, John Popoola Oyelowo, in Ogbomoso/Nigeria geboren. Von 1946 bis 1958 besuchte ich die Baptist Academy, Lagos, Nigeria, für meine Schulausbildung und absolvierte mit Erfolg die Abschlußprüfung. Danach arbeitete ich von 1958 bis 1961 als Angestellter beim Bundesministerium für Post und Luftverkehr in Lagos. 1960 bestand ich das General Certificate of Education, die Prüfung der Londoner Universität. Von 1961 bis 1963 besuchte ich für das Universitätsvorstudium ein College in London und in Schottland und bestand während dieser Zeit das University Preliminary Examination der Universität Glasgow, Schottland, in den naturwissenschaftlichen Fächern (High Level).

Im Herbst 1963 besuchte ich zur Erlernung der deutschen Sprache 3 Monate das Goethe-Institut in West-Berlin. Im Winter 1964 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und bestand im Winter 1965 das Vorphysikum. Wegen finanzieller Schwierigkeiten wurde das Studium kurz unterbrochen. Im Winter 1968 bestand ich das Physikum. Seit dem Winter 1969 beschäftige ich mich mit meiner Doktorarbeit unter der wissenschaftlichen Anleitung von Herrn Professor Dr.med.K.Ewe, dem Leiter der gastroenterologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Im Winter 1971 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Von März bis Mai 1972 war ich am Institut für Anästhesiologie der Mainzer Universität und vom Juli bis November 1972 an der I. Medizinischen Klinik als Medizinalassistent tätig. Zur Zeit befinde ich mich zur weiteren Ausbildung als Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des St. Josef Hospitals in Oberhausen. Eine Fachausbildung in Innerer Medizin oder Allgemeinmedizin ist vor meiner Heimkehr vorgesehen.

Seit 1968 bin ich mit Frau Omowunmi geb. David verheiratet. Sie hat Betriebswirtschaft im College der Londoner Universität studiert und ist zur Zeit als Verwaltungsangestellte bei den amerikanischen Streitkräften in Mainz tätig. Wir sind kinderlos.

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich Herrn Professor Dr.med.K.Lwe bedanken, dass er mir die Arbeit überlassen hat, das gleiche für seine Beratungen und Geduld. Ebenso fühle ich mich Herrn Dr.med.F.Wanitschke für seine Ratschläge und Anregungen zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

